

# Analiza predpisovanja peroralno apliciranega teofilina pri hospitaliziranih bolnikih

Polona Peternej, absolventka FFA

# Teofilin (1)

- Derivat ksantina
- Delovanje: spazmolitično, protivnetno, ima tudi hemodinamske in ekstrapulmonalne učinke
- Terapevtsko območje : od 55-110  $\mu\text{mol/l}$  (28 – 82  $\mu\text{mol/l}$ )
- 90 % se ga izloči skozi jetra, 10 % nespremenjenega z urinom
- Na očistek teofilina vplivajo **spremljajoče bolezni in stanja** (srčno popuščanje, pljučnica, jetrne bolezni, kajenje) ter **zdravila** (kinoloni, makrolidi, furosemid, Ca-antagonisti,...)
- Neželeni učinki teofilina: bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, gastroezofagealni refluks, nespečnost, glavobol, vznemirjenost, utrujenost, vrtoglavica, tremor, razbijanje srca, alergijske reakcije

# Teofilin (2)

- Uporablja se za zdravljenje astme in KOPB
- Njegova uporaba se je v zadnjem desetletju močno zmanjšala (ozko terapevtsko območje, relativno nizka učinkovitost, neželeni učinki že pri terapevtski koncentraciji, vpliv številnih bolezenskih stanj in zdravil na serumsko koncentracijo, učinkovitejši in varnejši bronhodilatatorji)
- Še vedno uporablja kot bronhodilatator tretjega izbora (GOLD)
- Zmanjšana uporaba ⇒ premajhna pozornost na dejavnike tveganja  
⇒ premajhen nadzor serumske koncentracije



Povečanje nevarnosti za pojav resnih, tudi življenjsko ogrožujočih neželenih učinkov

# Namen dela

Dve študiji: retrospektivna in prospektivna študija

- Z **retrospektivno** študijo smo želeli preveriti, kakšno je predpisovanje teofilina v praksi, ali so pri bolnikih prisotna stanja, ki vplivajo na koncentracijo teofilina, ali so sočasno predpisana zdravila, ki stopajo v interakcijo s teofilinom in ali je prisotno opozorilo, kdaj je potrebno prilagoditi odmerek teofilina.
- S **prospektivno** študijo smo želeli ugotoviti, ali pri bolnikih, ki se zdravijo s teofilinom, ob poslabšanju bolezni koncentracija le – tega kljub jemanju enakega odmerka preseže terapevtsko območje, vpliv spremljajočih bolezni in stanj in vpliv zdravil na serumsko koncentracijo teofilina, ter individualno kinetiko teofilina pri izbranih bolnikih.

## RETROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

- Vključeni bolniki z diagnozo KOPB, hospitalizirani v Bolnišnici Golnik - KOPA aprila 2004 (100 bolnikov)
- Bolnike, ki med hospitalizacijo niso bili zdravljeni s teofilinom v kateri koli farmacevtski obliki, smo izključili (ostalo 54 bolnikov)

## PROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

- Vključeni bolniki, sprejeti na oddelek 100, 200 ali 600 Bolnišnice Golnik od januarja–marca 2005 in so pred hospitalizacijo prejeli teofilin v FO z upočasnjenim sproščanjem ter so zdravljenje z njim nadaljevali tudi po sprejemu (41 bolnikov)
- Vsakemu bolniku smo odvzeli tri plazemske vzorce. Prvi vzorec krvi je bil odvzet tik pred aplikacijo odmerka, drugi 3-5 ur ter tretji 8-10 ur po aplikaciji odmerka.
- Pred prvim odvzemom krvi še en enak odmerek teofilina (standardizacija).
- Ob prvem odvzemu smo določili serumski kreatinin in sečnino, koncentracijo elektrolitov (Na, K, Cl), glukozo, bilirubin (celokupni, direktni), jetrne encime (alkalna fosfataza, ALT, AST in GGT), koncentracijo albuminov, PC in INR.
- Ob vsakem odvzemu plazemskega vzorca smo bolnikom izmerili telesno temperaturo, srčno frekvenco, krvni tlak in zasičenost arterijske krvi s kisikom.

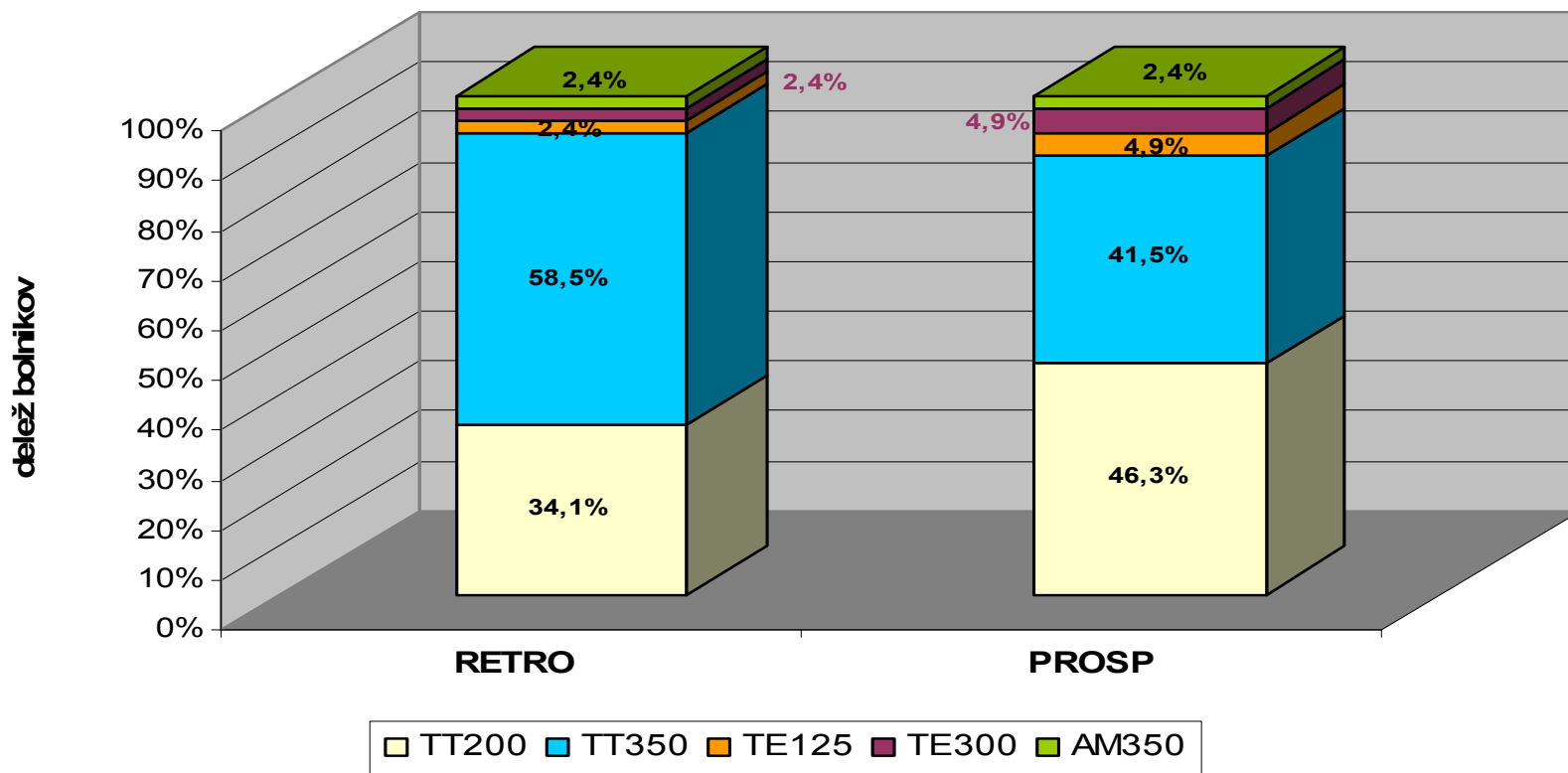
# Rezultati (1)

	Retrospektivna N=54	Prospektivna N=41
<b><i>Demografske značilnosti</i></b>		
Spol M/Ž	38/16	37/4
Povprečna starost (leta)	73,0 ± 8,3	72,8 ± 8,5
Starost ≥ 65 let	46 (83,6)	35 (85,4)
Aktivni kadilec	8 (14,5)	7 (17,1)
Komorbidnost	54(100)	40 (97,5)

♣ podatki so predstavljeni kot število (%)

# Rezultati (2)

## VRSTA ZDRAVILA S TEOFILINOM



TT200 - Teotard® 200, TT350 - Teotard® 350,  
TE125 - Teolin® 125, TE300 Teolin® 300, AM350 – Aminophyllinum® retard tbl

## Rezultati (3)

- Bolniki v **retrospektivni** študiji, ki so prejeli teofilin so bili med hospitalizacijo sočasno zdravljeni s povprečno  $8,8 \pm 4,4$  (2 - 29), bolniki v **prospektivni** študiji pa z  $7,5 \pm 2,6$  (2-16) dodatnimi zdravili.
- Največ se jih je sočasno zdravilo z inhalacijskimi zdravili, antitrombotiki, diuretiki in sistemskimi glukokortikoidi.
- Med zdravili, ki stopajo v interakcije z teofilinom, je največ bolnikov prejelo diuretike (furosemid) in zaviralce kalcijevih kanalčkov.
- Ostala zdravila, ki stopajo v interakcije s teofilinom: kinoloni, makrolidi, alopurinol,  $\beta$ 2 agonisti.



# Rezultati (4)

- **Retrospektivna š.:** 33 bolnikov (63,5%); 27 eno, 6 dve spremljajoči bolezni ali stanji
- **Prospektivna š.:** 24 bolnikov (58%); 23 eno, 1 dve spremljajoči bolezni ali stanji

♣ podatki so predstavljeni kot število (%)

	Število bolnikov	
	Retro N=52	Prosp N=41
<b><i>Spremljajoče bolezni+stanja</i></b>		
Srčno popuščanje	19 (35)	6 (15)
Pljučnica	2 (4)	7 (17)
Jetrne bolezni	0 (0)	2 (5)
Kajenje	4 (8)	7 (17)
Srčno pop. in pljučnica	2 (4)	1 (2)
Srčno popuščanje in kajenje	1 (2)	0 (0)
Pljučnica in kajenje	3 (6)	0 (0)

# Rezultati (5)

	VSI			POSLABŠANJE			DIAGNOSTIKA		
	očistek (l/h)	SD	št.bolnikov	očistek (l/h)	SD	št.bolnikov	očistek (l/h)	SD	št.bolnikov
<b>K</b>	3,24	1,52	7	2,77	1,32	5	4,42	1,86	2
<b>SP</b>	2,04	1,07	6	1,78	0,95	5	3,37	0,00	1
<b>P</b>	2,43	1,12	7	2,43	1,12	7	/	/	0
<b>J</b>	2,48	0,20	2	/	/	0	2,48	0,20	2
<b>N</b>	2,22	0,85	18	2,30	0,86	16	1,60	0,45	2
<b>SP+P</b>	1,75	0,00	1	1,75	0,00	1	/	/	0

- Le za kajenje smo uspeli dokazati signifikanten vpliv na celokupni očistek teofilina, za ostala stanja ne.
- Očistki znotraj skupine so zelo variabilni: ♣ SP (0,78 – 3,37 l/h)  
 ♣ P (1,19 – 4,20 l/h)  
 ♣ K (1,72 – 4,80 l/h)  
 ♣ N (1,11 – 3,97 l/h)

# Rezultati (6)

Retrospektivna študija :  
17 meritev pri 13 bolnikih

	Število meritev N=17
<i>Interval vrednosti koncentracij</i>	
<28	5 (29)
28 – 55	3 (18)
55 – 110	7 (41)
>110	2 (12)

\* koncentracije so v  $\mu\text{mol/l}$

♣ podatki so predstavljeni kot število (%)

	Število meritev		
	Poslabšanje N = 34	Diagnostika N = 7	Skupaj N = 41
<i>Interval vrednosti koncentracij</i>			
<28	2	0	2 (5)
28 – 55	14	3	17 (41)
55 – 110	16	4	20 (49)
>110	2	0	2 (5)

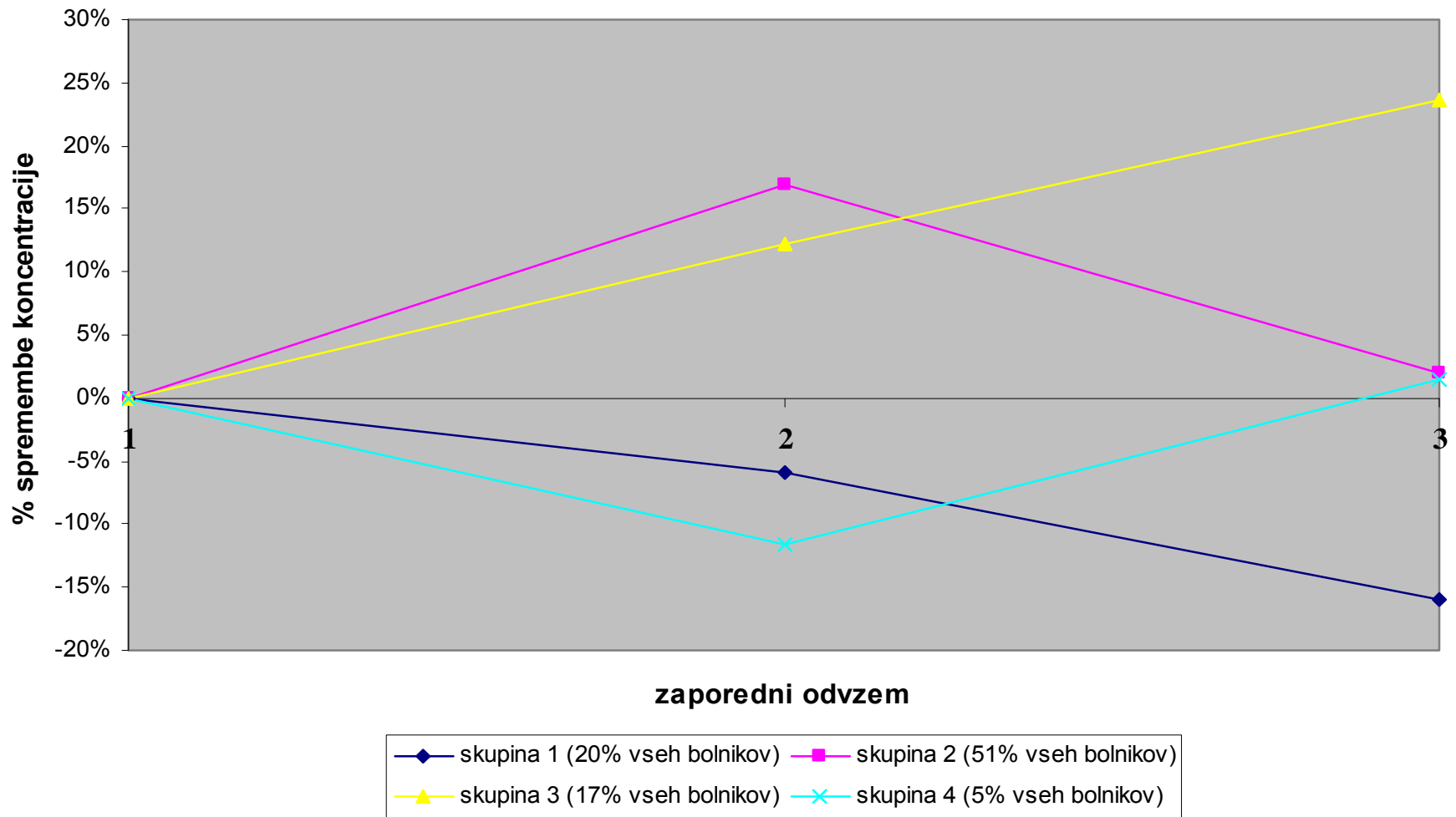
\* koncentracije so v  $\mu\text{mol/l}$

♣ podatki so predstavljeni kot število (%)

Prospektivna študija

# Rezultati (7)

## SPREMINJANJE KONCENTRACIJE TEOFILINA



- 1. SKUPINA:  $c_1 > c_2 > c_3$
- 2. SKUPINA:  $c_1 < c_2$  in  $c_2 > c_3$
- 3. SKUPINA:  $c_1 < c_2 < c_3$
- 4. SKUPINA:  $c_1 > c_2$  in  $c_2 < c_3$

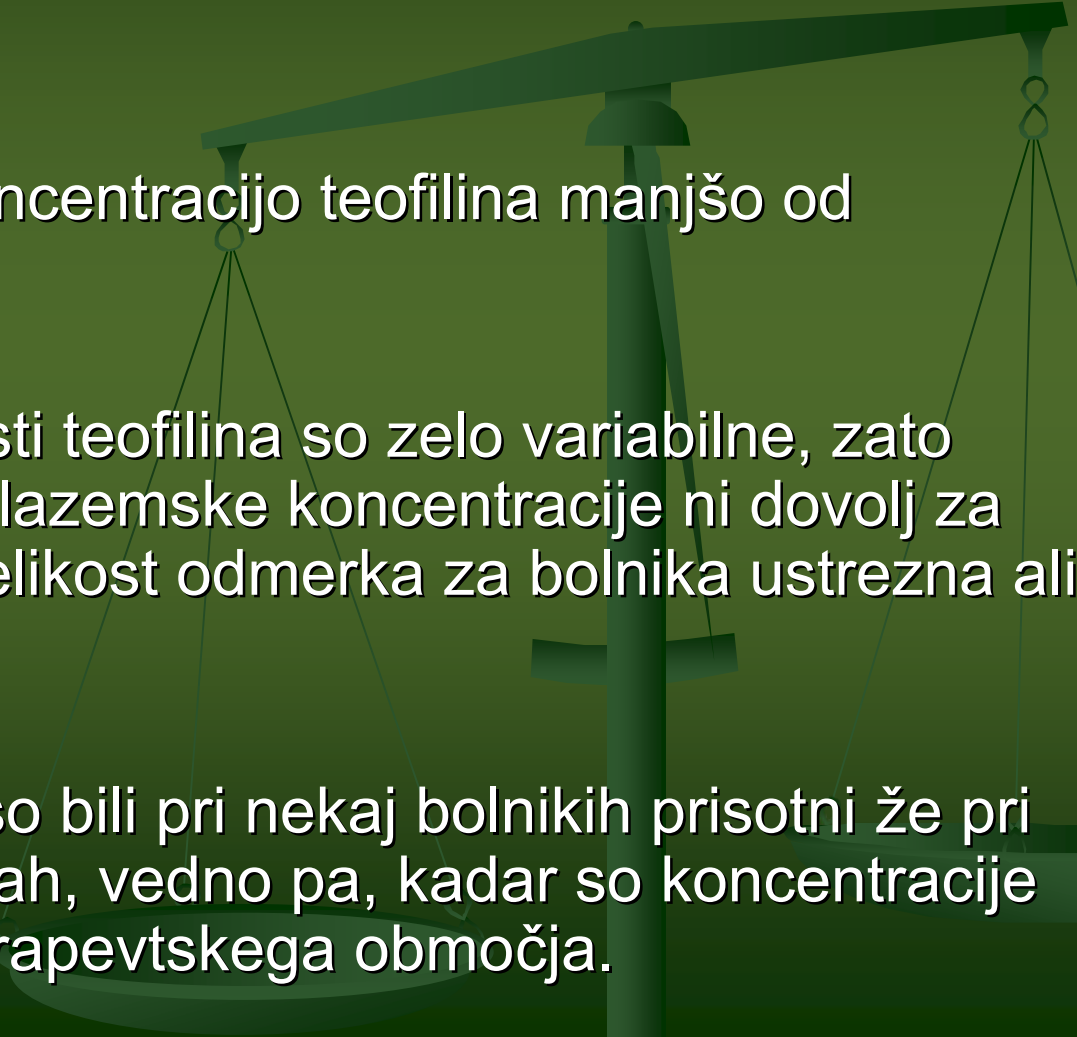
## Rezultati (8)

- Spremljanje in beleženje neželenih učinkov je pomanjkljivo.
- Neželeni učinki: tahikardija, nespečnost, glavobol, GIT motnje, tremor in vrtoglavica.
- Posamezni neželeni učinki so bili prisotni že pri koncentraciji manjši od 55  $\mu\text{mol/l}$ , pogostejši pri koncentraciji med 55 – 110  $\mu\text{mol}$ , pri koncentraciji nad 110  $\mu\text{mol}$  pa so bili neželeni učinki vedno prisotni.

# Zaključki (1)

- S teofilinom se zdravi manj bolnikov kot smo pričakovali.
- Večina bolnikov se zdravi s Teotardom®, ostalih zdravil s teofilinom v FO z upočasnjenim sproščanjem se skorajda ne uporablja.
- Signifikanten vpliv na jetrni očistek teofilina smo uspeli dokazati le pri kajenju, pri ostalih spremljajočih boleznih nam tega ni uspelo.
- Kljub temu, da se teofilin v 90% izloča skozi jetra, pri večini bolnikov ni bilo izmerjene jetrne funkcije.
- Koncentracija teofilina je bila praviloma izmerjena le ob sumu, da je le – ta previsoka, kljub temu, da je koncentracijo teofilina vedno potrebno izmeriti ob uvedbi terapije s teofilinom, ob sočasnem zdravljenju z zdravili, ki imajo znaten vpliv na jetrni očistek teofilina, ob prehodu iz ene farmacevtske oblike na drugo oz. pri kombinirani terapiji ali vsaj enkrat letno.

## Zaključki (2)

- Pri 5% bolnikov ob poslabšanju bolezni, ki so prejeli svoj standardni odmerek zdravila, je koncentracija teofilina presegla terapevtsko območje.
  - 46% bolnikov je imelo koncentracijo teofilina manjšo od terapevtskega območja.
  - Farmakokinetične lastnosti teofilina so zelo variabilne, zato zgolj ena sama meritev plazemske koncentracije ni dovolj za zanesljivo oceno, ali je velikost odmerka za bolnika ustrezna ali ne.
  - Neželeni učinki teofilina so bili pri nekaj bolnikih prisotni že pri terapevtskih koncentracijah, vedno pa, kadar so koncentracije presegle zgornjo mejo terapevtskega območja.
- 

# Zaključki (3)

- Odpustna dokumentacija ne vsebuje podatkov o morebitni preseženi koncentraciji in posledičnem ukrepanju.
- Odpustna dokumentacija ne vsebuje opozorila, kdaj je potrebno prilagoditi odmerek teofilina.
- Zdravljenje s teofilinom v Bolnišnici Golnik ni optimalno:
  - zaradi premajhnega nadzora serumske koncentracije teofilina,
  - (ne)preverjanja njegove učinkovitosti pri posameznem bolniku,
  - premajhne pozornosti na spremljajoče bolezni in zdravila, ki vplivajo na očistek teofilina.

Pri vsakem bolniku bi zato morali preveriti učinkovitost zdravljenja s teofilinom, ustreznost koncentracije in jetrno funkcijo